

**Zur Klinik und Therapie
des Ovarialcarcinoms**

Karl Heinz Schönmetzler



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. BICKENBACH

ZUR KLINIK UND THERAPIE DES OVARIALCARCINOMS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Karl Heinz Schönmetzler
aus
Bußghausen/Obb.



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. J. RIES
Mitberichterstatter : Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan : Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1958

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSANGABE

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. LITERATUR	6
A. Beurteilung der Heilergebnisse	6
B. Prädestinierende Faktoren, Symptomatologie und Diagnose	10
C. Therapie	12
1. Operation	12
2. Strahlentherapie	16
3. Isotopen-Behandlung	18
4. Hormon - Therapie	20
5. Zytostatische Stoffe	21
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	23
A. Material und Methodik	23
B. Die Fälle der I. Universitäts-Frauenklinik München	24
IV. ZUSAMMENFASSUNG	45
V. LITERATURVERZEICHNIS	48

ZUR KLINIK UND THERAPIE DES OVARIALCARCINOMS

I. EINLEITUNG

Die vergleichende wissenschaftliche Auswertung von Behandlungserfolgen ist aus der modernen Medizin zur Verbesserung und Weiterentwicklung therapeutischer Methoden nicht mehr wegzudenken. In besonderem Masse gilt dies für die Therapie von malignen Tumoren. Lediglich der Mangel an geeigneten grösseren Statistiken lässt dies für das Ovarialcarcinom noch nicht in dem Umfang zutreffen, wie das z.B. beim Collum-Ca schon längst der Fall ist. Um die Möglichkeit zu schaffen, die Behandlungsergebnisse mehrerer Kliniken zu vergleichen und vor allem zu brauchbaren Sammelstatistiken zu vereinigen, habe ich mir deshalb auf Anregung von Herrn Professor Dr. J. Ries zur Aufgabe gestellt, an Hand des Krankengutes der Jahre 1947 bis 1951 aus der I. Frauenklinik der Universität München einen statistischen Beitrag "Zur Klinik und Therapie des Ovarialcarcinoms" zusammenzustellen.

Dabei schien es mir vonnöten durch ein Studium des einschlägigen, vor allem auch neueren amerikanischen Schrifttums, auf die immer noch bestehenden Schwierigkeiten in der Bewertung von Behandlungserfolgen hinzuweisen und, dem Umfang des Themas entsprechend, in Form einer gedrängten Übersicht die verschiedenen Anschauungen über Art und Umfang des operativen Eingriffs, die Bestrahlung mit konventionellen Mitteln und über die zusätzliche Anwendung von radioaktiven Isotopen, Hormonen und zytostatischen Stoffen gegenüberzustellen.

II. LITERATUR

A. Beurteilung der Heilergebnisse

Man hat sich heute bei den Veröffentlichungen der Behandlungsergebnisse von Karzinomen auf die klinische Heilung geeinigt, die eine Symptom- und Rezidivfreiheit von 5 Jahren verlangt. Die zur vergleichenden Auswertung allgemein verwendete absolute Heilungsziffer errechnet sich dabei aus dem Verhältnis aller in der Klinik zur Beobachtung gelangten Fälle zu der Zahl, der unter den oben bezeichneten Gesichtspunkten als geheilt betrachteten Patienten.

CRAINZ und SCHMIEMANN (1) wiesen schon 1940 in einer Bearbeitung des vorliegenden Schrifttums über die bösartigen Eierstockgeschwülste auf die eingeschränkte Verwertbarkeit der Behandlungsergebnisse hin. Seitdem hat sich an dieser Situation kaum etwas geändert.

Eine Zusammenstellung (Tab. I) eines Teiles der in den letzten 10 Jahren veröffentlichten absoluten 5-Jahres-Heilergebnisse macht dies besonders deutlich.

Tabelle I

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	Absolute 5-Jahresheilung in %
CAMPBELL und SINGMANN (2)	1947	69	13,0
SCHÖMIG (3)	1949	342	18,4
MUNELL und TAYLOR (4)	1949	200	27,5
ALLAN und HERTIG (5)	1949	265	35,0
DIDDLE (6)	1949	294	21,3
SCHWARZ (7)	1955	59	13,5
GARDINER (8)	1955	96	32,3

Fortsetzung der Tabelle I von Seite 6

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	Absolute 5-Jahres- heilung in %
ALHA (9)	1955	286	36,3
ELLIS (10)	1955	168	27,0
MÖEBIUS (11)	1955	336	20,0
RANDALL J. H. (12)	1955	353	27,8
DAVIS (13)	1956	202	37,6

Für den ins Auge springenden Unterschied dieser Heilungsziffern machen MUNNEL und TAYLOR (4) weniger die in den verschiedenen Kliniken zur Anwendung kommende unterschiedliche Operations- und Bestrahlungstechnik, als vielmehr die für die Aufstellung der pathologischen Diagnose "Krebs des Ovarii" angewandten Kriterien verantwortlich. Für die 1. Hauptgruppe der nicht metastatischen bösartigen Eierstockkrebsen, die primären, massiven Karzinome, die in ihrem Untersuchungsmaterial auch eine zahlenmässig ungergeordnete Rolle spielen, trifft dies weniger zu; wohl aber für die 2. und 3. Hauptgruppe, die verkrebsteten Ovarialkystome und die Sonderformen (Granulosazelltumor, Disgerminom usw.) Und zwei Drittel ihrer gesamten 200 Fälle waren verkrebstete serös-papilläre Kystome. Eine von den Autoren für diese Kystome getroffene Gradeinteilung der Malignität in "borderline" ("Grenz-fälle"), Malignitätsgrad I, II u. III wurde nach den Kriterien 1. zelluläre Anaplasie, 2. exzessive Wucherung, 3. epitheliale Infiltration des Stromas und 4. Mehrschichtigkeit des Epithels vorgenommen. Die relative Heilungsziffer, die alle geheilten zu allen beobachteten Fällen einer Gruppe umfasst, war für "borderline" 89,8 %, für Malignitätsgrad I 60,8 %, Malignitätsgrad II 22,2 % und Malignitätsgrad III 6,5 %. Berücksichtigt man nun einerseits den grossen Spielraum dieser Ziffern und andererseits die bestehenden Schwierigkeiten, das proliferierende serös-papilläre Kystom von den Grenzfällen, bzw. von der echten malignen Entartung abzugrenzen, so liegt hierin schon einer der Gründe für den Unterschied in den Endergebnissen, wie sie von den verschiedenen Kliniken vorgewiesen werden, besonders wenn das Ausgangsmaterial noch entsprechend kleiner ist.

Jedoch nicht das Verhalten dieses Typs mit seinen Grenzfallen allein, sondern auch das Zahlenverhältnis der verschiedenen Ovarialcarcinomtypen untereinander beeinflusst die Endquote der 5-Jahresgeheilten. Zur besseren Veranschaulichung seien auch hierfür einige Zahlen aus der Arbeit von MUNNEL und TAYLOR (4) angeführt.

Von den Kranken mit verkrebsten serös papillären Kystomen überlebten gesund nur 30,4 % die Fünfjahresgrenze, von den Frauen mit verkrebsten Pseudomucinkystomen dagegen 64,2 %, von 11 Granulosazelltumoren wurden 7 geheilt, was 63 % entspricht und von 3 Patientinnen mit Disgerminomen nur 1 (33,3 %). Vor Ablauf der 5 Beobachtungsjahre starben alle 22 Fälle mit undifferenzierten papillären Adenocarcinomen und alle nicht klassifizierten Ovarial-Carcinome (10 Fälle).

Andere Einschränkungen, die der Vergleich der absoluten 5 Jahresheilziffern erfährt, sind noch die Tatsachen, dass bei verschiedenen Publikationen auch nur klinisch, nicht histologisch diagnostizierte Fälle, von denen dann eine mehr oder weniger grosse Zahl in die absolute Heilungsziffer mit einberechnet wird, angegeben werden und bei anderen Autoren vor Ablauf der 5 Beobachtungsjahre verschollene oder an anderen bekannten Erkrankungen verstorbene Patienten in der Gesamtheilungsziffer nicht erscheinen. Auch die erwähnte, beachtenswerte Statistik von MUNNEL und TAYLOR (4) krankt daran.

Ähnlich ist die Situation bei der Beurteilung der relativen Heilungsziffern. Auch hier lassen sich nur in begrenztem Umfange Aussagen über den Wert der therapeutischen Methoden machen. Hierfür ist in erster Linie das Fehlen einer auf internationaler Übereinkunft basierenden Stadieneinteilung verantwortlich zu machen.

Aus der grossen Reihe, der von den einzelnen Autoren nach verschiedenen Gesichtspunkten getroffenen Einteilungen, seien hier nur einige erwähnt und gegenübergestellt.

Von CRAINZ und SCHMIEMANN (1) wurde 1940 eine Einteilung in 4 Gruppen vorgeschlagen.

<u>Gruppe I</u>	Vollständig operierte Fälle
<u>Gruppe II</u>	Unvollständig operierte Fälle
<u>Gruppe III</u>	Probeparotomierte Fälle
<u>Gruppe IV</u>	Nur bestrahlte Fälle

Die Fälle der Gruppen I-III sind dabei histologisch gesichert, die der Gruppe IV histologisch nicht gesichert.

Etwas anders sieht die Klassifikation eines Ovarialcarcinoms nach HEY-MAN (14) aus.

<u>Stadium I</u>	Chirurgische Entfernung des Primärtumors und aller sichtbaren Metastasen.
<u>Stadium II a</u>	Vorhandensein von Ascites mit malignen Zellen.
<u>Stadium II b</u>	Partielle oder totale Beseitigung des Primärtumors, aber Metastasen verbleiben.
<u>Stadium III</u>	Recidive maligner Tumoren nach Operation oder Bestrahlung.
<u>Stadium IV</u>	Inoperable Tumoren.

Aus therapeutischen Gesichtspunkten heraus teilt MÜLLER (15) die Ovarial-Carcinome nach dem Ausbreitungsgrad in 5 Stadien ein.

<u>Stadium I</u>	Primäres Ovarial-Ca, bei welchem durch eine Radikaloperation wahrscheinlich der ganze Tumor entfernt wurde.
<u>Stadium II</u>	Ein- oder doppelseitiges Ovarial-Ca, welches noch operabel ist, aber schon beginnende Tumoraussaaten in die Nachbarschaft zeigt, die teilweise mitextirpiert werden können.
<u>Stadium III</u>	Ein- oder doppelseitiges Ovarial-Ca mit ausgedehnten Peritonealcarcinosen und Netzmetastasen, wobei der Primärtumor noch ganz oder teilweise rezeziert und ein Teil der Metastasen extirpiert werden konnte.
<u>Stadium IV</u>	Ovar mit sehr ausgedehntem, völlig inoperablem Primärtumor und massiven metastatischen Peritoneal-Carcinosen, ev. Lebermetastasen.

Stadium V Zustand wie in Stadium IV mit Pleuracarcinose.

Je nach der bei der Operation festgestellten Ausdehnung des Tumors teilen MUNELL und TAYLOR (4) ihre Fälle in folgende 4 klinische Stadien ein:

Stadium I Nur ein Ovar vom Tumor betroffen

Stadium II Beide Ovarien vom Tumor betroffen

Stadium III Ausbreitung des Tumors auf das Beckenperitoneum oder die Beckenorgane

Stadium IV Ausbreitung des Tumors auf das Bauchperitoneum oder die Bauchorgane.

Wenn es somit, wie das oben Dargestellte wohl zur Genüge gezeigt hat, auch heute noch ausserordentlich schwer ist, sich an Hand des Schrifttums eine klare Vorstellung zu machen, was die verschiedenen Behandlungsmethoden bei den bösartigen Eierstockgeschwülsten leisten, so ergibt sich daraus weiterhin die dringende Notwendigkeit, international gültige Richtlinien zu schaffen, die es erlauben, die Behandlungsergebnisse auch ausländischer Autoren miteinander zu vergleichen und daraus auf die Brauchbarkeit ihrer Behandlung Rückschlüsse zu ziehen.

B. Prädestinierende Faktoren, Symptomatologie und Diagnose

Nach statistischen Wahrscheinlichkeitsrechnungen von C. RANDALL (16) haben heute von 1000 Frauen 14 die "Aussicht" um das 50. Lebensjahr einen Ovarialtumor zu bekommen, von denen 8 bösartig sind. Das soll jedoch nicht heissen, dass nicht auch wesentlich ältere Frauen, aber auch jüngere und selbst Kinder von der karzinomatösen Entartung der Eierstöcke betroffen würden. Nach einer Statistik von ROTH (17) wurden 18,2 % der Frauen mit weniger als 40 Jahren vom Karzinom befallen, 58,1 % waren zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und 23,7 % im 7. Lebensde-

zenium. Das ergibt ein Durchschnittsalter von 51 Jahren. Bei MUNELL (18) war die jüngste Patientin 19, die älteste 77 Jahre alt. Als Durchschnittsalter wurden 48,5 Jahre angegeben, wobei weitaus die meisten Frauen ein Alter zwischen 35 und 63 Jahren hatten.

Bei PROBODH (19) liegt der Gipfel zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr.

Aus diesen Zahlen geht bereits hervor, dass das Ovarialcarcinom hauptsächlich eine Erkrankung der prä- und postklimakterischen Periode der Frau ist. Bei einem Bericht von MÖBIUS (11) über 336 Frauen mit primärem Ovarialcarcinom handelte es sich bei 36,6 % um geschlechtsreife Frauen, während 63,1 % bereits in der Klimax bzw. Menopause waren.

MUNELL (18) gibt diesbezüglich 44 % und 55 % an. Derselbe Autor weist in diesem Zusammenhang auch darauf hin, dass wenn die relativ jüngere Frau vor der Menopause von einem Ovarialcarcinom befallen wird, für sie die Chance 2 zu 1 wäre, Trägerin eines histologisch niedergradigen Krebses zu sein ("borderline", Malignitätsgrad I des serös papillären Kystocarcinoms). Umgekehrt sind bei Patienten nach der Menopause mit Ovarialcarcinom die Chancen 2 zu 1 einen Tumor höherer Malignität zu haben (Malignitätsgrad II und III des verkrebsten serös papillären Kystoms, undifferenziertes Karzinom).

Auffallend und in der Literatur immer wieder betont ist die grössere Häufigkeit des Ovarialcarcinoms bei Frauen, die nicht oder nur einmal geboren haben, während vielgebärende Frauen weniger befallen zu sein scheinen. Bei MÖBIUS (11) z.B. waren 62,8 % Nulli- bzw. Primiparae; nur 37,2 % hatten mehr als ein Kind geboren.

Eine weitere Rolle spielt die Familienanamnese. Es wird oft hingewiesen, dass Frauen, deren Familie durch Auftreten von malignen Tumoren belastet ist, weit eher zu einer malignen Entartung der Eierstöcke prädestiniert sind. So hatten z.B. bei ALLAN und HERTIG (5), 12,5 % ihrer 265 Fälle eine positive Tumoranamnese. DAVIS (13) gibt hierfür 17,4 % an.

Leider gibt es beim Eierstockkrebs kein Frühsymptom. Schmerzen im Leib und im Kreuz, Stuhlverhaltungen, Blasenbeschwerden, Oedeme der unteren Körperhälfte können auch bei allen möglichen anderen gynäkologischen und nicht gynäkologischen Leiden vorkommen. Rasches Wachstum des Leibesumfanges erweckt natürlich den Verdacht einer bösartigen Geschwulstbildung, kann aber nicht mehr als Frühsymptom angesehen werden.

Dementsprechend grosse Schwierigkeiten bereitet deshalb auch die Früherfassung des Ovarialcarcinoms. Sie hat zwar in einzelnen Fällen einige Erfolge gezeigt (KEETEL und ELKINS (20), EBNER (21)), doch wird sie auch in Zukunft kaum Fortschritte versprechen; denn auch dann, wenn sich die Frauen zu regelmässigen prophylaktischen Untersuchungen bequemen sollten, wird die nur durch einen kleinen diagnostischen Eingriff zugängliche anatomische Region des Ovars und die für eine Palpationsdiagnose erforderliche Mindestgrösse eines Ovarialtumors einer eigentlichen Frühdiagnose immer hinderlich sein. Eine Steigerung der Heilungsziffern dürfte damit fast ausschliesslich von der Güte der Behandlung abhängen.

C. Therapie

1. Operation

Die in der Gynäkologie öfters notwendige Entscheidung, ob konservative oder operative Behandlung, ist beim Ovarialcarcinom schon seit langem im Sinne des chirurgischen Vorgehens gefällt. Übereinstimmend wird auch die Zahl der vollständig operierten Kranken als entscheidend für den Heilungsprozentsatz angesehen. Als Operationsmethoden kommen dabei je nach der Ausbreitung des Tumors in Betracht:

1. Unilaterale Salpingo-Oophorektomie

- a. mit subtotaler Hysterektomie
- b. mit totaler Hysterektomie

2. Bilaterale Salpingo-Oophorektomie

a. mit subtotaler Hysterektomie

b. mit totaler Hysterektomie

Dagegen ist auch in der Gegenwart noch die Frage Gegenstand heftiger Diskussionen, welches operative Vorgehen bei Frauen mit einseitigen malignen Eierstockerkrankungen die besten Erfolge verspricht. Hier stehen sich "Konservativisten" und "Radikalist" gegenüber. Die ersteren führen als Begründung, bei jungen Frauen das andere Ovar oder gar den Uterus zu schonen, neben dem geringeren operativen Risiko vor allem den Aspekt an, einem jungen weiblichen Wesen Ovulation und Menstruation, Empfängnis und Gebärfreudigkeit mit allen körperlichen und seelischen Vorteilen zu erhalten. Die letzteren empfehlen die Radikale Entfernung von Uterus und Ovarien; MEIGS (22) und PEMBERTON (23) sogar zudem die grundsätzliche Entfernung des Netzes, um die Gefahr von Metastasierungen zu verhindern. Sie glauben, die durch den radikalen Eingriff bedingte Sterilität mit ihren Ausfallserscheinungen sowie das erhöhte Operationsrisiko für eine bessere Aussicht auf Dauerheilung in Kauf nehmen zu können.

Leider sind die bisherigen Statistiken nicht im Stande eine eindeutige Antwort auf diese Frage zu geben.

DAVIS (13), der wie ALLAN und HERTIG (5) vor allem eine positive Tumoranamnese der Familie als rechtfertigende Begründung für eine prophylaktische Radikaloperation heranzieht, erzielte bei 146 radikal Operierten eine relative 5-Jahresheilung von 39,7 %, 10 Jahre überlebten 32,7 %.

GARDINER (8) erzielte 83 % relativer 5-Jahresheilung bei den radikal Operierten im Stadium I.

SCHÖMIG (2) und MÖBIUS (11) fanden ein um fast 10 % besseres Heilungsergebnis, wenn bei einseitigem Sitz des Tumors auch das zweite Ovar entfernt wird.

Als nahezu adaequate Behandlungsmethode stellte sich bei MUNELL und TAYLOR (4) die unilaterale Oophorektomie bei unilateralem Ova-

rialcarcinom heraus. Die beiden Autoren, an sich Vertreter der radikalen Richtung, heilten von 23 einseitig erkrankten Patienten 61 % durch einseitige Oophorektomie (mit oder ohne Schonung des Uterus), von den anderen 23 Patienten mit einseitigem Ovarialcarcinom 65 % durch doppelseitige Oophorektomie (mit Hysterektomie).

Auf Grund seiner Beobachtungen glaubt NETZER (24), dass junge Frauen mit einseitigen malignen Ovarial-Tumoren vorwiegend konservativ operiert werden sollten, nachdem Angaben vorliegen, dass es nach Radikalooperationen zu Rezidiven kommen kann, während einseitig Oophorektomierte eine Dauerheilung aufwiesen. Er teilte 5 eigene Beobachtungen mit, bei denen jüngere Frauen, die wegen bösartiger Ovarial-Tumoren einseitig ovariectomiert wurden, bis jetzt 15 Jahre rezidivfrei sind und 3 von ihnen sogar konzipiert und geboren haben.

Auch HOLLENBECK (25) gibt der konservativen Therapie den Vorrang und weist, neben den ihm doch als zu bedeutend erscheinenden Ausfallserscheinungen, vor allem auf die undeutlichen Aussichten einer Verringerung im späteren Auftreten der Ovarialcarcinome durch prophylaktische Oophorektomie des gesunden Ovars hin.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang noch der Hinweis von C. RANDALL (26), bei Bauchoperationen von Frauen über 40 Jahren die gesunden Ovarien gleich zu entfernen. Es sei die einzige Möglichkeit, das heimtückische Übel Ovarialcarcinom an Zahl zu verringern. Diese prophylaktische "Kastration" bleibt jedoch fragwürdig, nachdem doch von 1000 Frauen nur 8 die "Aussicht" auf eine maligne Entartung der Ovarien haben. Uns erscheint diese Art der Vorbeugung zu weitgehend.

Neben der Radikaloperation besteht auch noch die Möglichkeit einer Palliativoperation. Hierbei wird versucht wenigstens den grössten Teil der primären Geschwulst und der erreichbaren Metastasen palliativ zu entfernen, in der Hoffnung, dass die Röntgen-Bestrahlung bei dem zurückgelassenen Gewebe ihr Übriges tun wird, wobei man sich noch von der Überlegung leiten lässt, dass durch die teilweise Entfernung des Tumors auch die Tumorzerfallsprodukte, die bei der Bestrahlung entstehen und die Kranke belasten, entsprechend geringer sind.

Auch die Palliativoperationen bieten wieder die Möglichkeit verschiedener Abwandlungen:

1. Entfernung des Uterus und beider Adnexe
2. Entfernung nur der beiden Adnexe unter Zurückbelassung des Uterus
3. Entfernung der Adnexe einer Seite und des Haupttumors.

GRÜNBERGER (27) führte bei 154 primären Ovarialcarcinomen in 29,2% der Fälle eine dieser Palliativoperationen durch. Die relative Heilung der Palliativoperierten betrug 6,6 %.

SCHÖMIG (3) gibt hierfür 9,4 % an.

Diese schlechten Heilungsziffern lassen heute Stimmen laut werden, die fragen, ob man den Kranken nutzt, wenn man durch grosse Tumorabbruchflächen und Gewebszerreissungen der Ausbreitung des Krebses im Bauchraum Tür und Tor öffnet und ob hier nicht, wenigstens zunächst, eine konservative Behandlung gerechtfertigt erscheint (s.a. Röntgenvorbestrahlung).

Nach einer 35-jährigen Erfahrung in der Beobachtung der relativen Vorteile einer Palliativoperation glaubt EMGE (28) sogar, dass die Patienten mit inkurablen Karzinomen genau so lange oder sogar noch länger leben und überraschenderweise mit weniger Schmerzen und Furcht und weniger Narkotika, als jene armen Kranken, die eine inkomplette Operation oder massive Bestrahlung über sich ergehen lassen mussten und durch die Fruchtlosigkeit der Therapie physisch und geistig schneller dem Ende entgegengingen.

Diese Auffassung wird aber von den meisten Therapeuten nicht geteilt.

2. Strahlentherapie

In der Therapie des Ovarialcarcinoms wird die klassische Behandlung mit Strahlen heute allgemein als eine die Operation unterstützende Massnahme angesehen. Die Erfahrungen und Ergebnisse der letzten Zeit haben nämlich gezeigt, dass durch die ausschliessliche Anwendung von Röntgentiefenbestrahlungen und intrauterinen Radiumeinlagen ein Ovarialcarcinom im allgemeinen nicht zu heilen ist. Dass die hierbei zu erzielende Strahlenwirkung bei weitem nicht die ist, die man z. B. beim Collumcarcinom gewohnt ist, liegt einmal an der geringen Strahlensensibilität der Eierstockkrebse, zum anderen an der Unmöglichkeit eine ausreichende Dosis am Ort der Erkrankung zu verabreichen. Die Notwendigkeit einer hohen Raumdosis mit Herddosen von mindestens 3000 r sind in jedem Fall für die Patientin eine Strapaze von zudem fraglichem Wert. Bedenkt man nun noch, dass das parietale und viscerele Peritoneum als Mutterboden für die regionale und metastatische Ausbreitung ein ungünstiges Gegengewebe darstellt, so erscheint es nicht verwunderlich, dass nur die strahlensensiblen Ovarialcarcinome beeinflussbar und eventuell heilbar sind.

Bei einer bis zur Vollendung entwickelten Operationstechnik werden natürlich in erster Linie die inoperablen Geschwulstkranken einer Bestrahlung zugeführt.

Wie DIDDLE (6), C. RANDALL (16) und andere übereinstimmend erklären, sind sogar gewisse Ovarialtumoren, die zunächst absolut inoperabel sind, durch Röntgenbestrahlung von aussen und Radiumeinlagen vom Corpus-uteri operabel zu machen. MUNELL und TAYLOR (4), die auch scheinbar aussichtslose Fälle noch bestrahlen, konnten zwei zunächst inoperabel erscheinende Fälle mit serös papillären Kystomen durch entsprechende Bestrahlung in einen operablen Zustand überführen und sogar heilen, wobei allerdings die Frage auftaucht, ob es wirkliche Malignome waren.

Bei den operablen Fällen kommt die Strahlentherapie als prä- und postoperative Methode zur Anwendung.

Nach LEB (29) hat die präoperative Strahlenbehandlung die Aufgabe, die lymphatischen Ausbreitungswege zu verlangsamen, die vorhandenen Drüsenmetastasen zum Rückgang zu bringen und das Tumorwachstum aufzu-

halten. Dabei soll gleichzeitig eine Heilreaktion des bestrahlten Mesenchyms mit fortschreitendem Abbau des Neoplasmas erreicht werden und eine Mobilisierung zur Steigerung der Geschwulstabwehr gegen lokale Rezidive erfolgen.

HEISS (30) erwartet von einer präoperativen Bestrahlung dass keine Schädigung im Allgemeinbefinden der Kranken auftritt, das Operationsgebiet unverändert bleibt, um operationstechnische Schwierigkeiten zu vermeiden, und eine möglichst grosse allgemeine Wirkung auftritt. Als Zeitpunkt der Operation gibt der Autor 6 - 8 Wochen nach Beendigung der Vorbestrahlung an.

Was den Wert der postoperativen Bestrahlung anbetrifft, so vertreten einige Autoren die Ansicht, dass die Bestrahlung das Leben verlängert, andere wiederum äussern sich vorsichtiger und sehen eine Lebensverlängerung für nicht ganz ausgeschlossen an, vermuten jedoch immerhin eine Schmerzverminderung.

ALLAN und HERTIG (5) fanden in ihren Behandlungsserien eine Zunahme der Lebensdauer und Erleichterung der Beschwerden für ihre Patienten. KERR und ELKINS (31) raten eine postoperative Bestrahlung für alle Patienten mit Ovarialcarcinom.

Ausser den histologisch niedergradigen im Stadium I, vertreten auch MUNELL und TAYLOR (4) die Bestrahlung aller Fälle nach der Operation. Sie erwarten sich hauptsächlich eine Verlängerung der Überlebenszeit und, wenn auch selten, so doch vielleicht gelegentlich eine Heilung von Resten des Karzinoms. DIDDLE (6) nimmt neben einer Verlängerung der Lebensaussicht noch eine verlangsamte Bildung des Ascites durch die Röntgenbestrahlung an.

ROTH (17) zählt zu den Autoren, die der Ansicht sind, die postoperative Bestrahlung trage nichts oder nur sehr wenig zu der Heilung der Ovarialcarcinome bei. Im Gegensatz zu den Collumcarcinomen sei es bei den Ovarialcarcinomen nicht gelungen, durch die Bestrahlung die absolute Heilungsziffer zu steigern.

DAVIS (13) der von seinen 202 Patientinnen 56 postoperativ bestrahlte, erhielt eine 5-Jahresheilung von 30,4 % im Gegensatz zu den 146 nur Operierten von 39,7 %. Auch er sieht trotz Röntgenbestrahlung keine bessere 5-Jahresprognose.

3. Isotopen - Behandlung

Die Therapie mit radioaktiven Isotopen kann als wichtiger Fortschritt auf dem Gebiet der Karzinom-Behandlung angesehen werden. Für die Therapie von Ovarialcarcinomen hat radioaktives Gold (Au^{198}) die grösste Bedeutung erlangt. Die Strahlenqualität ist ähnlich der des Radiums; es handelt sich ebenfalls um eine prostrahiert freiwerdende Strahlung. Der Vorteil gegenüber dem Radium liegt vor allem darin, dass das Goldisotop bei einer ausreichenden Strahlendosis, auf Grund seiner günstigen Halbwertszeit gegenüber dem Radium, ein längeres Verbleiben im Körper gestattet.

Die Applikation der radioaktiven Substanz erfolgt in Form einer mehr oder weniger grob-dispersen Suspension. Das Radio-Gold befindet sich als Goldsol in einer besonderen Zubereitung in einer 1 %-igen Pektin- und 5 %-igen Dextrose-Lösung. So wird der Abtransport über die Lymphbahnen am besten verzögert. Von der früher angewandten intravenösen Applikation des radioaktiven Goldes ist man heute wieder abgekommen, da die Tumorzellen gegenüber den gesunden keine erhöhte Affinität für das radioaktive Gold zeigen und damit keine ausreichende Vernichtungsdosis im Tumor erzeugt werden kann. Dagegen hat die intra-abdominale und intra-pleurale Applikation von Radiokolloiden, die 1945 erstmals von MÜLLER (15) angewandt wurde, in Europa und auch in Amerika grossen Anklang gefunden.

Durch die Injektion von radioaktivem Gold in die Bauchhöhle wird von der gesamten Fläche des Peritoneums radioaktives Element aufgenommen. Ausserdem kommt es auch im Netz und in den medialen und retroperitonealen Lymphknoten zu einer erheblichen Aktivitätsanreicherung. Der Abtransport erfolgt über das Lymphsystem zum RES, wobei dann Leber und Milz die ausgewählten Speicherungsorgane sind. Es muss also bis dahin die Hauptaktivität des Elements abgeschwächt sein, was durch die kurze HWZ erreicht wird.

MÜLLER (15) führte an der Züricher Universitätsklinik diese Methode bis Ende 1954 bei 114 Fällen von malignen Ovarialtumoren konsequent durch. Die meisten Fälle wurden zuerst operiert und der üblichen Therapie mit Röntgen- und Radiumstrahlen unterzogen; zusätzlich erfolgte dann die

Applikation von Radio-Gold. Die applizierte Dosis lag je nach dem Ausbreitungsgrad des Tumors zwischen 45 und 450 mC Au¹⁹⁸. In der von ihm getroffenen Stadieneinteilung (s.S. 9) konnte MÜLLER (15) in den Stadien I, II und III wesentlich bessere Erfolge erzielen als früher und in den Stadien IV und V noch beachtliche palliative Effekte. Besonders verblüffend ist sein 100 %iges Resultat bei den vollständig Operierten im Stadium I. Von 16 behandelten Patientinnen starben angeblich 2 tumorfrei an interkurrenten Krankheiten (Herzschlag, Bronchuscarcinom), während alle anderen symptom- und rezidivfrei am Leben sind.

Fast übereinstimmend wird in der Literatur über die gute Wirkung des Radio-Goldes bei Ascites und Pleuraergüssen, die durch die Karzinose hervorgerufen wurden, berichtet.

MÜLLER (15), KEETEL und ELKINS (20), CRON und Mitarbeiter (32), IRETON und ULLERY (33), COHEN und SKAROFF (34) u. a.

Von den wenigen Autoren, die beim Ascites keine überzeugenden Ergebnisse mit der Radiogoldbehandlung beobachten konnten, sei REMOLD (35) angeführt. Der genannte Autor musste bei seinen 10 Patientinnen, die wegen Ascites mit 100 - 170 mC Au¹⁹⁸ behandelt wurden, feststellen, dass die Neubildung des Ascites schneller als zuvor erfolgte und es stets zu einer Verschlechterung des subjektiven Befindens und einer Reduktion des Allgemeinzustandes kam.

Bei einem Überblick über den derzeitigen Stand der Therapie mit Radio-Isotopen beim Ovarialcarcinom ergibt sich, dass diese Methode vorläufig lediglich als Ergänzung in die klassischen Behandlungsmethoden einzureihen ist. Zu Beginn setzte man zwar grosse Erwartungen in die neue Therapie und behandelte vielfach jedes Ovarialcarcinom mit Radio-Gold. Nachdem jedoch die Resorption des Isotops und die Ablagerung in Leber, Milz und den blutbildenden Organen doch Gefahren birgt, geht man heute zum Teil schon wesentlich kritischer zu Werke. Von einer grundsätzlichen Änderung der bisherigen operativen, Röntgen- und Radiumtherapie in absehbarer Zeit kann jedenfalls kaum die Rede sein.

4. Hormon - Therapie

Die guten Erfolge der kontra-sexuellen Hormontherapie beim Prostatacarcinom liessen nicht ruhen, diese Behandlung, zumindest um einen Palliativerfolg zu erzielen, auch beim Ovarialcarcinom zu versuchen. Auch beim Eierstock handelt es sich ja um ein hormonell gesteuertes Organ. Gleichgeschlechtliches Hormon wirkt auf die hormonell abhängigen Zellen wachstums- und regenerationssteigernd, androgenes Hormon hemmend. Dementsprechend sollen diese Hormone, wenigstens in der Theorie, auch krebsbegünstigend bzw. krebshemmend wirken.

VASTERLING (36) schreibt einer gesteigerten Zufuhr von Gonadenhormonen vor allem eine Beeinflussung der Hypophyse im Sinne einer temporär gebremsten Ausschüttung der Wachstumshormone zu. Bei der Frau kommen vor allem die Androgene in Betracht; sie wirken als Hypophysenhemmstoffe. Der therapeutische Effekt soll aber auch in einer Verbesserung des Allgemeinzustandes, in der Behebung der Schmerzen, Gewichtszunahme und Euphorie bestehen. Eine Heilung allein durch diese paradoxe Hormontherapie gibt es nicht. Als Nebenwirkung tritt ein oft in seiner Intensität wechselnder Virilismus auf.

VERHAGEN (37) berichtet über zwei Fälle von fortgeschrittenen Ovarialcarcinomen. Im Anschluss an eine Ascitespunktion wurden 150 mg Testoviron in die Bauchhöhle appliziert, um so die oberflächlich gelegenen Tumormassen einer direkten Hormonbeeinflussung zugänglich zu machen. Danach wurden alle 6 Wochen 250 mg Depot-Testosteron verabfolgt. Die eine Patientin nahm daraufhin in 26 Tagen 5,4 kg an Gewicht zu. Klinisch war nicht die geringste Wirkung auf den Gesamtorganismus durch diese grossen Hormonmengen zu erkennen. Die eine Patientin lebte 8 Monate beschwerdefrei und starb nach einem Jahr, während die andere nach 7 Monaten ad exitum kam.

Als zusammenfassendes Ergebnis gibt der Autor an, dass ein Einfluss im Sinne günstiger Effekte in psychischer und physischer Hinsicht nicht auftrat.

Dagegen berichtet KÖHLER (38) über einen Fall eines inoperablen Ovarialtumors, bei dem es durch eine kombinierte Behandlung mit männlichen und weiblichen Hormonen gelang die schon aufgegebene Patientin völlig beschwerdefrei und angeblich ganz gesund zu machen. Dieses "Wunder" erklärt der Autor durch die mobilisierende Wirkung der Androgene auf die Körperkräfte und den anti-proliferierenden Einfluss der weiblichen Hormone.

Im Ganzen lässt sich wohl sagen, dass man sich von der Hormontherapie nicht mehr erwartet, als dass sie sich in die Palliativbehandlung einordnet, wobei Anwendung und Dosierung individuell gehandhabt werden sollen, da sich wegen der unterschiedlichen Ausgangssituation keine festen Regeln aufstellen lassen. Wegen der relativ guten Verträglichkeit erscheint sie vor allem bei den fortgeschrittenen Fällen durchaus erprobenswert.

5. Zytostatische Stoffe

In grossem Umfang hat man sich seit Kriegsende um die theoretische und praktische Erforschung der zytostatischen Stoffe bemüht. Es handelt sich hierbei um ausgesprochene Proliferationsgifte, die man entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus in Mitosegifte, Ruhekerngifte und Antiwuchsstoffe eingeteilt hat. Zwar ist es mit all diesen Stoffen bisher in keinem einzigen Fall gelungen einen Krebs des Menschen zu heilen, doch sind von zahlreichen Untersuchern kurzfristige Besserungen beobachtet worden.

Über die Palliativbehandlung mit Phosphoramiden bei fortgeschrittenen Ovarialcarcinomen berichten BATEMANN und Mitarbeiter (39). Eine Gruppe von 22 Patientinnen im Alter von 32 - 77 Jahren, deren histologische Diagnose sichergestellt war, wurde mit N-N'-N''-Triäthylthiophosphoramid behandelt. Von der Droge wurde eine Lösung hergestellt, die pro ml 10 mg enthielt. Die Applikation erfolgte 1 bis 3 mal in der Woche. Wenn es möglich war die Nadel direkt in den Tumor zu bringen, wurde der trans-vaginale oder intra-abdominale Weg gewählt.

Die Totaldosis betrug 110 - 780 mg, der Durchschnitt war 350 mg.

Für die Therapie ist das weisse Blutbild entscheidend. Das Mittel wurde reduziert, wenn die Leukocyten auf 5000 fielen.

Von den behandelten Patientinnen lebten 10 noch 5 - 22 Monate nach der Behandlung. Bei 7 Kranken war ein Palliativerfolg von 1 - 7 Monaten zu verzeichnen. Bei den restlichen 5 Patientinnen war kein Erfolg zu bemerken. Als positiver Effekt werden Steigerung des Allgemeinbefindens, Rückgang der Schmerzen, Gewichtszunahme, Asciteshemmung und Verkleinerung der Tumormassen angegeben. Adenocarcinome des Ovars sprechen angeblich besonders gut an.

Die Nachteile einer Therapie mit zytostatischen Substanzen gegenüber der Radium - und Röntgenbestrahlung liegen darin, dass die Cytostatika nicht lokalisiert im erkrankten Gewebe zur Wirkung kommen, sondern ubiquitär alle Zellen des Organismus angreifen, wobei die Komplikationen, die das blutbildende System treffen, besonders zu fürchten sind.

Zwar ist mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Ausweitung der chemotherapeutischen Tumorthherapie zu erwarten, doch stehen wir trotz aller Anstrengungen heute erst am Anfang einer Entwicklung, deren Ziel es sein muss, karzinostatische Stoffe mit ausgesprochener Affinität zur Tumorzelle zu finden, um dann, wie es wohl als Zukunftstraum erscheinen mag, die Behandlung des Krebskranken allein in die Hände der Internisten zu legen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methodik

Für die vorliegende statistische Untersuchung standen die Krankenjournalen aller Fälle mit primärem Ovarialcarcinom zur Verfügung, die an der I. Frauenklinik der Universität München in den Jahren 1947 bis einschließlich 1951 zur Beobachtung kamen. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da beim Ovarialcarcinom eine 5-Jahre-Heilung die Voraussetzung für eine Beurteilung bildet. Die Angaben im Krankenblatt wurden für jeden Fall auf IBM - Lochkarten übertragen. (IBM - Internationale Büro-Maschinen Gesellschaft M.B.H.)

Für jede Patientin wurden folgende Kartenarten erstellt:

- 1) Suchkarte
- 2) Anamnesen- und Therapie-Karte
- 3) Rezidiv-Karte (wenn zutreffend)
- 4) Nachuntersuchungskarte

Die Karten sind so angelegt, dass für die zur Beurteilung notwendigen Fragen entsprechende Antwortkarten vorgesehen sind; die zutreffende Antwort wurde zunächst durch Ankreuzen des entsprechenden Antwortkastchens mit einem Graphitstift gegeben. Durch anschliessendes maschinelles Ausstanzen auf elektromagnetischem Wege wurde dann die für ein Hollerith-Karten-System notwendige Lochkarte gewonnen.

Diese erstellten IBM-Lochkarten standen nun nicht nur für eine einmalige maschinelle statistische Auswertung zur Verfügung, sondern sie haben auch den Zweck, die weitere Überwachung und Betreuung der Patientinnen zu ermöglichen und zu erleichtern. Ihr ganz besonderer Wert liegt jedoch vor allem darin, dass sie später folgenden Sammelstatistiken als ständiges und maschinell ausserordentlich schnell reproduzierbares Ausgangsmaterial zur Verfügung stehen.

Das ziemlich zeitraubende Durchsehen der Krankenblätter, das zur Erstellung der für die vorliegende statistische Untersuchung notwendigen Lochkarten noch nötig war, wird für die Zukunft dadurch umgangen, dass das Strahleninstitut der I. Frauenklinik der Universität München seit dem 1.6.1956 neue Journale verwendet, die nicht nur als Dokumente von Krankheitsfällen Verwendung finden, sondern gleichzeitig als Grundlage für das Hollerith-Karten-System dienen. Ein rasches Übertragen der Angaben im Krankenblatt auf die Lochkarten wird dabei dadurch gewährleistet, dass die Journale die auf jede Frage weitgehend vorge-druckten Antwortmöglichkeiten in der gleichen Reihenfolge wie die Lochkarten tragen.

B. Die Fälle der I. Universitätsfrauenklinik München

Zahl der Fälle und ihre Verteilung auf die Stadien

In den Jahren 1947 bis einschliesslich 1951 wurden an der I. Universitäts-frauenklinik München insgesamt 350 Fälle mit primärem Ovarialcarcinom beobachtet.

Für die Hollerith-Kartei der Klinik wurde folgende, mit der Einteilung von MÜLLER (15) (s. S. 9) weitgehend übereinstimmende Stadieneinteilung für das Ovarialcarcinom getroffen: RIES (40)

- Stadium I: Karzinom auf das Ovarium beschränkt,
also vollständig operabel,
- Stadium II: Übergriff auf die nähere oder fernere
Umgebung, (Peritoneum, Netz, Tuben)
noch weitgehend operabel,
- Stadium III: Ausgedehnte Metastasierung in der
Peritonealhöhle (inoperabler Tumor,
allenfalls Teilentfernung möglich),
- Stadium IV: Infiltration von Blase, Rektum, Vagina,
Fernmetastasen in andere Organe,
(vollständig inoperabel).

In dieser Einteilung verteilen sich die von uns beobachteten Fälle von Eierstockkrebsen folgendermassen: (Tab. II)

Tabelle II
Verteilung auf die Stadien

Stadium I	60 Fälle	(17,2 %)
Stadium II	69 Fälle	(19,7 %)
Stadium III	117 Fälle	(33,4 %)
Stadium IV	103 Fälle	(29,4 %)
o.A.	1 Fall	(0,3 %)
Gesamtzahl	350 Fälle	(100,0 %)

In 1 Fall war an Hand des Journals keine Eingruppierung in eine der 4 Stadien möglich.

Einweisung

Die Einweisung in unsere Klinik erfolgte in 194 Fällen (55,4 %) durch den Facharzt, in 115 Fällen (32,9 %) durch den Hausarzt, während 10 Patientinnen (2,9 %) von selbst die Strahlenabteilung unserer Klinik aufsuchten. 14 Patientinnen (4,0 %) wurden vom Hausarzt in die hiesige Ambulanz geschickt, 3 Fälle (0,89 %) vom Facharzt und 3 Frauen kamen von selbst in die Ambulanz unserer Klinik.

In 11 Fällen (3,1 %) konnte die Einweisung an Hand der Krankenblätter nicht mehr genau rekonstruiert werden.

Altersmässige Aufteilung und Durchschnittshälfte

Das Durchschnittsalter der an Ovarialcarcinom Erkrankten war 57,3 Jahre. Während die jüngste Patientin erst 14 Jahre alt war, wiesen die beiden ältesten Patientinnen bereits ein Alter von 78 Jahren auf, als sie zur Behandlung in die Klinik eingeliefert wurden.

Aus Tab. III ist die zahlenmässige und prozentuale Verteilung auf die einzelnen Lebensdezenien ersichtlich.

Tabelle III
Verteilung auf die Lebensdezenien

Dezenium	Zahl der Erkrankten	%
unter 20	1	0,3%
20-29	16	1,7%
30-39	19	5,4%
40-49	92	26,3%
50-59	108	30,8%
60-69	86	24,6%
70-79	38	10,9%

Wegen einer besseren Veranschaulichung wurde die prozentuale Verteilung der Fälle auf die einzelnen Lebensabschnitte mit Hilfe eines Koordinatensystems auch graphisch dargestellt (Abb. 1).

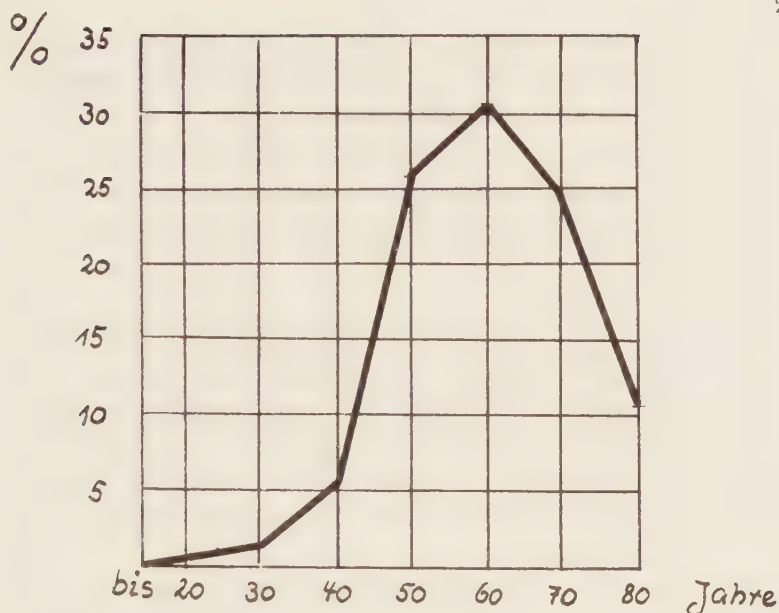


Abb. 1 Verteilung der Fälle auf die Dezenien.

Erste hinweisende Symptome

Bei unseren 350 Fällen von Eierstockkrebs-Erkrankten drängen sich bei der Fragestellung nach den ersten, auf die Diagnose hinweisenden Symptomen drei Gruppen mit je einem besonders auffallenden Symptom in den Vordergrund.

In der ersten dieser Gruppen geben 141 (40,3 %) Patientinnen an, dass nur mehr oder weniger starke Schmerzen oder Druckschmerzen im Leib sie zum Arzt gehen liessen.

Mit Verdrängungserscheinungen folgt mit 101 Fällen (28,9 %) die zweite Gruppe.

(Angabe, dass der Leib dicker geworden sei, Fühlen einer Geschwulst - also von der Patientin selbst bemerkt-, Stuhlbeschwerden, Miktionsbeschwerden, Druck auf Blase und Darm).

Die dritte grössere Gruppe machen diejenigen Patientinnen aus, bei denen Blutungsanomalien (Blutungen in der Menopause oder Blutungsstörungen) das erste und zunächst einzige Symptom ihrer Erkrankung waren (59 Fälle = 16,9 %).

Bei nur 13 Fällen (3,7 %) waren Schmerzen und Blutungsanomalien zu einem Symptomenkomplex vereint. Bei 9 Patientinnen (2,6 %) war die Diagnose ein Zufallsbefund, bei 7 Fällen (2 %) war ein verstärkter Ausfluss der erste Hinweis auf die Erkrankung. 10 Fälle (2,8 %) wurden von uns unter "sonstige Erscheinungen" eingereiht (Atemnot, Schwächegefühl, Gewichtsabnahme u. a.), während in ebensoviel Fällen (2,8 %) die ersten hinweisenden Symptome nicht mehr zu ermitteln waren.

Dauer der Anamnese

Über die Dauer der speziellen Anamnese gibt Tab. IV Aufschluss.

Die durchschnittliche Anamnesendauer war 6,4 Monate.

Als durchschnittliche Zeit die vom Auftreten der ersten Symptome bis zur ersten Konsultation eines Facharztes verging, wurden 2,8 Monate ermittelt.

Tabelle IVSpezielle Anamnesendauer

<u>Zeit der Symptome</u>	<u>Zahl der Patienten</u>	<u>%</u>
bis 4 Wochen	49	14,0%
bis 3 Monate	85	24,3%
bis zu 1 Jahr	163	46,6%
mehr als 1 Jahr	25	7,1%
keine genaue Angabe möglich	28	8,0%
	350	100,0%

Tumoranamnese

Aus der Anamnese unserer Patientinnen war zu entnehmen, dass in 101 Fällen, das sind 28,8 %, in der Familie bösartige Tumoren beobachtet worden waren.

20 Patientinnen (4,6 %) hatten früher schon einmal wegen einer benignen Genitalerkrankung den Arzt aufgesucht.

Ovarialfunktion

Zum Zeitpunkt der beginnenden Erkrankung waren 223 Frauen (63,7 %) bereits in die Menopause eingetreten, 113 (32,3 %) menstruierten noch regelmässig.

Von den 223 Fällen hatten 202 auf natürlichem, 21 auf künstlichem Wege die Menopause erreicht. In 14 Fällen (4,0 %) konnten keine Angaben über die Menstruation gefunden werden.

Das Durchschnittsalter, mit dem die Frauen in die Menopause eingetreten sind, ist 48,6 Jahre. In Abb. 2 wird durch zwei entsprechende Kur -

ven die Beziehung des Alters, das die Frauen beim Beginn der Erkrankung aufwiesen, zu dem Alter mit dem sie in die Menopause eintraten, veranschaulicht.

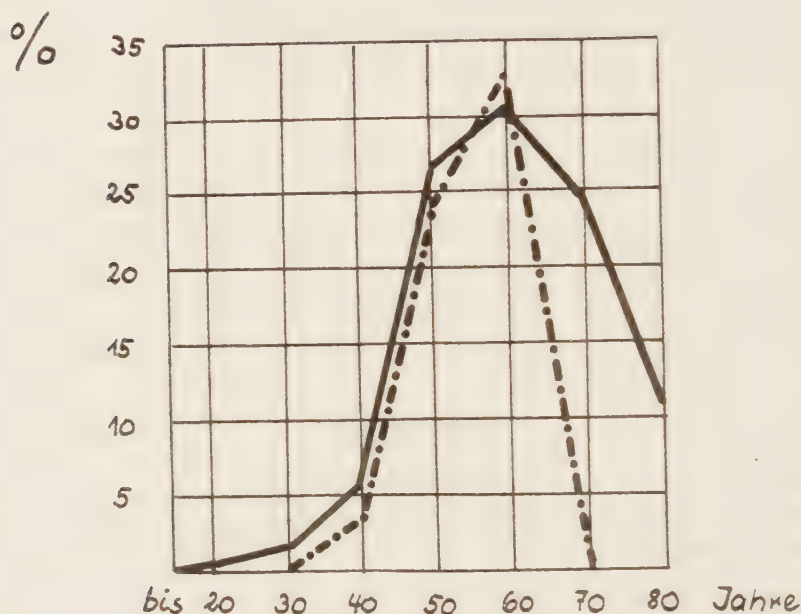


Abb. 2 Alter bei Erkrankung ———
Alter bei Menopause -.-.-.-

Nulliparae, Primiparae, Multiparae und Abortus

Zur Frage ob konstitutionelle Momente, wie Kinderlosigkeit, häufige Geburten und Aborte für die Entstehung eines malignen Ovarial-Tumors entscheidend sind, konnten wir feststellen, dass von den 350 Fällen 127 (36,3 %: Nulliparae, 82 (23,4 %) Primiparae und 140 (40,0 %) Multiparae betroffen wurden.

Insgesamt 222 (63,4 %) Patientinnen hatten also bis zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung schon mindestens einmal geboren.

Das Verhältnis Nulli- + Primiparae zu Multiparae ist 209 (59,7 %) zu 140 (40,0 %).

Tab. V gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der bis zum Zeitpunkt der Erkrankung erfolgten Geburten.

Tabelle V

Häufigkeit der Geburten

Geburten	Pat.	%	
keine	127	36,3%	<u>Nulli-+ Primiparae</u> 209 (59,7%)
1	82	23,4%	
2	56	16,0%	
3	24	6,9%	<u>Multiparae</u> 140 (40,0%)
4	20	5,7%	
5	21	6,0%	
6 u. m.	19	5,4%	
o. A.	1	0,3%	
	350	100,0%	

Abgänge wurden von insgesamt 54 Frauen (15,4%) angegeben.

4 Patientinnen (1,1%) hatten eine Extrauterin gravidität.

Lokalisation der Tumoren

Was die Lokalisation der Karzinoine in Bezug auf Einseitigkeit und Doppelseitigkeit betrifft, so konnten in 114 Fällen, das sind 32,6 %, einseitige Ovarialtumoren diagnostiziert werden. Hiervon waren wiederum 55 Fälle (15,7 %) rechtsseitig und 59 Fälle (16,9 %) linksseitig betroffen. Bei 88 Patientinnen (25,1 %) beobachtete man einen doppel-

seitigen Tumor, während bei einem Prozentsatz von 42,3 %, d.s. 148 Fälle, der Ausgangsort nicht genau festgestellt werden konnte.

Therapie und Heilung

Die Behandlungsmethode der Münchner I. Universitätsfrauenklinik besteht, wie bei den meisten anderen Kliniken, in einer Kombination von Operation und Strahlentherapie. Dabei wurde in der Berichtszeit häufig nur das erkrankte Ovar, bzw. der Ovarialtumor mit zugehöriger Tube entfernt. Der Uterus wird so weit als möglich erhalten, um bei einer eventuell anschliessenden Radiumbehandlung als Radiumträger zu dienen.

An die Operation schliesst sich nach 10 bis 14 Tagen die Nachbestrahlung an; sie gestaltet sich verschieden, je nachdem, ob Tumorgewebe zurückgeblieben ist oder nicht. Zu berücksichtigen ist besonders der Ort des Primärtumors und seine Nachbarschaft, das obligate Lymphbahnnetz und das Beckenperitoneum. Wir verwenden wie beim Collum- und Corpuskarzinom zwei Unterbauch- und zwei korrespondierende Rückenfelder von 10 mal 15 cm Grösse, die nach der Mitte zu konvergieren. Wurde der Tumor operativ entfernt, so begnügen wir uns mit einer Dosis von 2400 Or (12 mal 200 r täglich pro Feld). Gelegentlich steigern wir auf 3000 r und mehr, wenn Zweifel an der Radikalität der Operation bestehen. Als Herddosis wurden 3000 r angestrebt.

Beim Zurückbleiben von Tumordinfiltraten oder bei peritonealer Aussaat wird auch eine Herddosis von 3000 r angestrebt, die jedoch wegen der starken Allgemeinbelastung fast nie erreicht wird, besonders wenn zusätzlich Oberbauchfelder gegeben werden müssen. Bei letzteren, die schräg von oben lateral nach unten median eingestrahlt werden, beträgt die Gesamtoberflächenbelastung pro Feld selten über 2000 r.

Die Bestrahlung mit dem Hohlanodenrohr, die nach dem Göttinger Modus erfolgt und bei der eine Dosis von 2400 r (12 mal 200) auf eine Tiefe von 5 cm berechnet verabreicht wird, kam in dem Zeitabschnitt, auf den sich die vorliegenden Untersuchungen beziehen, noch nicht zur Anwendung.

Radium wird überall dort angewandt, wo die Ausdehnung des Tumors eine Durchstrahlung mit Radium vom Uterus her als besonders erfolgversprechend erscheinen lässt.

Von unseren 350 beobachteten Fällen mit primärem Ovarialcarcinom konnten insgesamt 86 geheilt werden, d.h. 86 Fälle waren 5 Jahre und länger nach Abschluss der Behandlung noch symptom-, rezidiv- und metastasenfrei.

Bei nur 53 dieser 86 Geheilten liegt jedoch die histologische Bestätigung der Malignität vor. Für eine vergleichende Bewertung der Behandlungsmethoden mit anderen Kliniken kommen deshalb nur die mit diesen 53 geheilten und histologisch gesicherten Fällen errechneten Heilungsziffern in Frage.

Die mit den insgesamt 86 (histologisch gesicherten + ungesicherten) geheilten Fällen errechneten Zahlen und Prozentsätze sind nur für unsere Klinik von Interesse und deshalb in den folgenden Tabellen jeweils in Klammern gesetzt.

Die absolute 5-Jahresheilung beträgt bei 350 beobachteten und 53 (86) geheilten Fällen 15,1 % (24,6 %).

In 188 von unseren 350 Fällen konnte die Malignität des Tumors histologisch bestätigt werden. In 162 Fällen konnte die Bösartigkeit zunächst nur auf Grund des makroskopisch klinischen Bildes festgestellt werden.

Aus Tab. VI sind, der Häufigkeit nach, sämtliche histologischen Diagnosen und die entsprechenden relativen Heilungsziffern zu ersehen.

Für die Gruppe der histologisch gesicherten Fälle kann mit 188 beobachteten und 53 geheilten Fällen die relative Heilung mit 28,2 % angegeben werden.

Tabelle VI
Histologische Diagnosen

Histologische Diagnose	Zahl	Geheilte	rel. Heilung
Adeno-Ca	62	16	25,6%
Maligne entartetes Ovarial-Kystom	47	22	46,8%
Ovarial-Ca	32	7	21,9%
Solides Ca	17	2	11,8%
Teils solides, teils adenoides Ca	8	1	12,5%
Plattenepithel Ca	3	-	---
Polymorphzelliges Ca	2	-	---
Teils solides, teils papilläres Ca	2	1	50,0%
Meduläres Ca	2	-	---
Teils solides, teils medulläres Ca	1	1	100,0%
Unreifes Ca	1	-	---
Schleimbildendes Ca	1	-	---
Teils papilläres, teils medulläres Ca	1	-	---
Ca-simplex	1	1	100,0%
Maligne entartetes adenoma pseudomucinosum	1	1	100,0%
Undifferenzierter maligner Tumor	1	-	---

Fortsetzung der Tabelle von Seite 34

Histologische Diagnose -	Zahl	Geheilte	rel. Heilung
Teils sarkomatös, teils carcinomatös wach- sender Misch tumor	1	-	---
Punktion (mal. Tu.)	1	-	---
Teratom	1	-	---
Granulosazelltumor	3	1	33, 3%

Tab. VII bringt die Verteilung der Geheilten in der von uns getroffenen Stadieneinteilung und die relativen Heilungsziffern der 4 Stadien.

Tabelle VII

Stadium	Fallzahl	%	Geheilte	rel. Heilung
Stadium I	60	17, 2%	31 (47)	51, 7% (78, 3%)
Stadium II	69	19, 7%	10 (22)	14, 5% (31, 9%)
Stadium III	117	33, 4%	2 (15)	1, 7% (12, 5%)
Stadium IV	103	29, 4%	- (2)	-- (1, 9%)
o. A.	1	0, 3%	- (-)	-- (---)
	350	100, 0%	53 (86)	15, 1% (24, 6%)

Die zahlenmässige und prozentuale Verteilung der Geheilten auf die einzelnen Lebensdezenien ist in Tab. VIII angegeben (s. S. 36).

Abb. 3 (s. S. 36) bringt zu der Kurve der prozentualen Häufigkeit in den einzelnen Lebensdezenien für alle beobachteten erkrankten Fälle noch die entsprechende Kurve für die geheilten Fälle.

Das Durchschnittsalter der geheilten Fälle ist 50,5 Jahre (49,0 Jahre).

Tabelle VIII

Dezenium	Zahl der Erkrankten	Zahl der Geheilten	relative Heilung	% Geheilte von allen 350 Fällen
unter 20	1	- (-)	-- (--)	- (--)
20-29	16	1 (1)	6,3% (6,3%)	0,3% (0,3%)
30-39	19	4 (5)	21,1% (26,3%)	1,1% (1,4%)
40-49	92	16 (28)	17,4% (30,4%)	4,6% (8,0%)
50-59	108	24 (34)	22,2% (31,5%)	6,9% (9,7%)
60-69	86	7 (12)	8,1% (13,9%)	2,0% (3,4%)
70-79	38	1 (6)	2,6% (15,8%)	0,3% (1,7%)
	350	53 (86)	absol. Heilg. 15,1% (24,6%)	

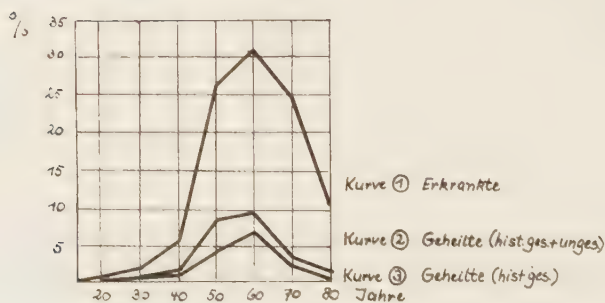


Abb. 3 Erkrankte und Geheilte

Bei einer Aufteilung der beobachteten, erkrankten Fälle und der geheilten Fälle in menopausische und geschlechtsreife ergibt sich bei 223 Erkrankten und 32 (47) Geheilten eine 5-Jahresheilung von 14,3% (21,1%) für die menopausischen Frauen und bei 113 Erkrankten und 21 (39) Geheilten eine 5-Jahresheilung von 18,5% (34,5%) für die geschlechtsreifen Frauen.

Demnach sind für die noch menstruierenden, an Ovarialcarcinom erkrankten Frauen die Erfolgsaussichten um 4,3% (13,4%) höher als für die menopausischen Frauen. Einschränkung hierzu muss jedoch vermerkt werden, dass für die menopausischen Frauen infolge des relativ höheren Alters die Lebensaussichten naturgemäss von vornherein geringer sind.

Das Durchschnittsalter, mit dem die menopausischen, geheilten Frauen in die Menopause eintraten, beträgt 48,0 Jahre (48,1 Jahre).

Operation

Von unseren 350 an Ovarialcarcinom Erkrankten konnten insgesamt 144 Fälle (41,1%) vollständig bzw. weitgehend vollständig operiert werden. Bei 14 Erkrankten (4,0%) hatte die Operation nur mehr palliativen Charakter. Bei 51 Patientinnen musste das Karzinom nach einer Probelaaparotomie als nicht mehr operabel angesehen werden, während sich 141 Fälle bereits durch den klinischen Befund als inoperabel erwiesen. Insgesamt waren es also 192 Fälle (54,9%), die einer Operation nicht mehr zugeführt werden konnten.

Art und Häufigkeit des bei den 144 Operierten durchgeführten Eingriffes sowie die jeweils Geheilten sind aus Tab. IX zu entnehmen.

Tabelle IX
Operierte und Geheilte

Operationsart	Zahl	Geheilte	%
Unilaterale Salpingo-Oophorektomie	63	33	52,4%
Bilaterale Salpingo-Oophorektomie	56	9	16,1%
Tumor, Uterus und andere Adnexe entf.	23	9	39,1%
Supravaginale Uterusamputation u. Tumor	2	1	50,0%
	144	52	36,1%

Die relative 5-Jahresheilung für die Gruppe der vollständig Operierten ist mit 144 Operierten und 52 Geheilten 36,1%.

Sämtliche dieser 52 Geheilten sind histologisch gesicherte Fälle. Bei dem zu den insgesamt 53 histologisch gesicherten Geheilten noch fehlenden Fall handelt es sich um eine zunächst nur Bestrahlte, bei der jedoch bei einer anschliessenden Probeparotomie die Malignität ihres Ovarialtumors noch histologisch bestätigt werden konnte (Granulosazelltumor, Überlebenszeit 95 Mon.).

Strahlentherapie

Insgesamt 93,4 %, das sind 327 von unseren 350 Patientinnen konnten einer strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen werden. Von den 23 (6,6%) nicht zur Bestrahlung gekommenen sind 8 vollständig operiert worden, 15 waren inoperabel und auch für eine Bestrahlung bereits zu marastisch.

Wieviel von den 327 Bestrahlten nur mit Radium -(Ra), nur mit Röntgen- (Rö) bzw. mit Radium- und Röntgenstrahlen (Ra+Rö) behandelt wurden und wieviel jeweils geheilt werden konnten, ist aus Tab. X zu entnehmen.

Tabelle X

Bestrahlte und Geheilte

Bestrahlungsart			Geheilte	relat. Heilung
Ra	4	1,1%	1 (2)	25,0% (50,0%)
Rö	256	73,2%	41 (65)	16,0% (25,4%)
Ra + Rö	67	19,1%	10 (18)	14,6% (26,9%)
327			52 (85)	15,9% (26,0%)

Von 327 Bestrahlten konnten 52 (85) geheilt werden. Die relative 5-Jahresheilung für die Gruppe der Bestrahlten ist 15,9 (26,0%).

In Tab. XI (s. S. 40) wurden noch die bei den vollständig operierten, palliativ operierten und inoperablen Fällen durchgeführten strahlentherapeutischen Massnahmen sowie die jeweils Geheilten angegeben.

Tabelle XI

	Fallzahl	Bestrahlungsart	Geheilte		relative Heilung	
<u>Operierte 144</u>	nachbestrahlt 136	Ra	1	(1)	<u>37,5 % (38,9 %)</u>	36,1 % (38,2 %)
		Rö	100	40 (42)		
		Ra + Rö	35	10 (10)		
	nicht bestrahlt 8				12,5 % (12,5 %)	
<u>Palliativ Operierte 14</u>	nachbestrahlt 14	Rö	14	- (1)	<u>-- (7,1 %)</u>	-- (7,1 %)
		Ra	3	1 (1)		
<u>Inoperable 192</u> (Probelap. 51) (keine Op. 141)	bestrahlt 177	Rö	142	- (22)	<u>0,6 % (16,9 %)</u>	0,5 % (15,6 %)
		Ra + Rö	32	- (8)		
	nicht bestrahlt 15			- (-)	-- (--)	

Todesfälle und Sterblichkeit

Von unseren 350 beobachteten Fällen mit Ovarialcarcinom starben vor Ablauf der 5 Beobachtungsjahre insgesamt 264 Fälle.

Die Verteilung dieser Sterbefälle auf die einzelnen Lebensdezenien mit den entsprechenden relativen Sterblichkeitsziffern bringt Tab. XII.

In Abb. 4 ist die relative Sterblichkeit für die einzelnen Lebensabschnitte noch graphisch dargestellt.

Tabelle XII

Dezenium	Zahl der Erkrankten	Sterbefälle	relative Sterblichkeit
unter 20	1	1	100 %
20 - 29	16	15	93,7 %
30 - 39	19	14	73,7 %
40 - 49	92	64	69,6 %
50 - 59	108	74	68,5 %
60 - 69	86	74	86,1 %
70 - 79	38	32	84,2 %

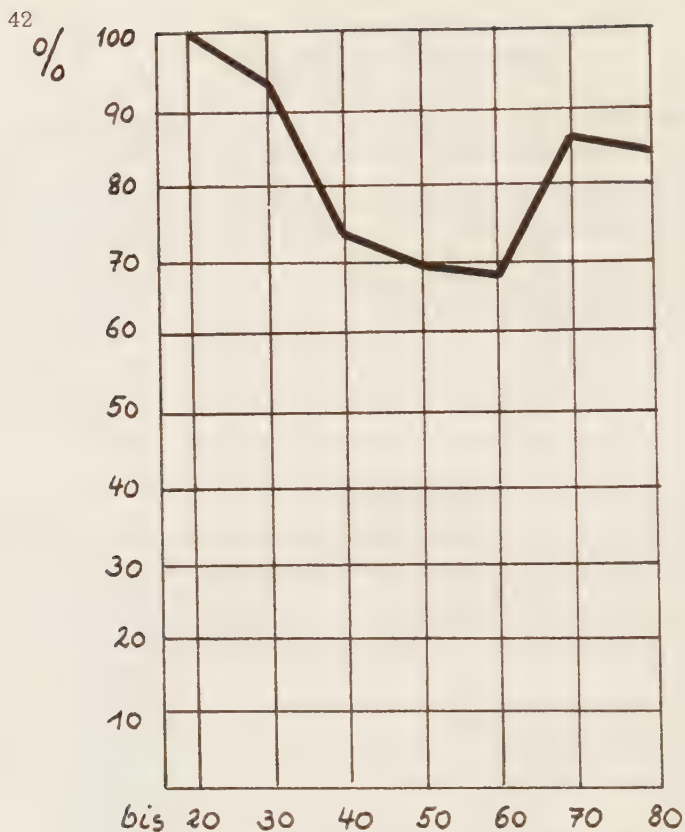


Abb. 4 Sterblichkeit in den einzelnen Lebensabschnitten.

Die Verteilung der Sterbefälle in den 5 Beobachtungsjahren ist aus Tab. XIII zu ersehen (s. S. 43).

Abschliessend bringt Abb. 5 (s. S. 43) die 5-Jahresüberlebenskurven für die Fälle mit Adeno-Carcinomen, für die Fälle mit verkrebsten Ovarial-Kystomen und die Gesamtfälle.

Zahl der Monate	nach Monaten insgesamt gestorben	% gestorben von 350
6	130	37,1 %
12	185	52,9 %
18	214	61,1 %
24	230	65,7 %
30	242	69,1 %
36	251	71,7 %
42	253	72,3 %
48	259	74,0 %
54	262	74,9 %
60	264	75,4 %

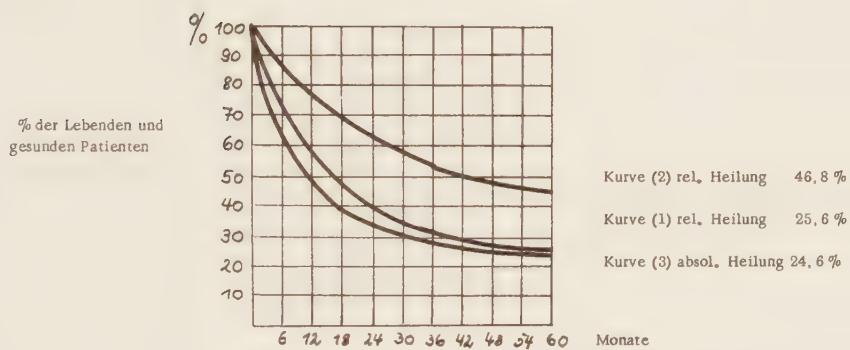


Abb. 5 5 Jahres-Überlebenskurven
 Kurve (1) Adenocarcinome
 Kurve (2) Verkrebst Ovarialkystome
 Kurve (3) Gesamtfälle (hist. ges. + unges.)

Die Punkte für die Kurven wurden für jede sechs Monate nach dem Behandlungsbeginn berechnet. Wie aus der Kurve für die Gesamtfälle zu entnehmen ist, sind nach Ablauf von 1 1/2 Jahren schon über 60 % aller Patienten gestorben; bis zum Ende des 5. Beobachtungsjahres fällt dann die Kurve nur mehr um rund 15 %.

Die hohe Sterblichkeitsziffer in den ersten 1 1/2 Jahren nach Behandlungsbeginn ist ein besonderes Zeichen für die Malignität dieser Art von Genitalkrebs.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst wird an Hand des Schrifttums über das Ovarialcarcinom von 1950 bis zur Gegenwart auf die immer noch bestehenden Schwierigkeiten in der Bewertung der Behandlungserfolge hingewiesen. Die verschiedenen Anschauungen über Art und Umfang des operativen Eingriffes, die Bestrahlung mit konventionellen Mitteln und über die zusätzliche Anwendung von radioaktiven Isotopen, Hormonen und zytostatischen Stoffen werden gegenübergestellt.

Die eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf 350 primäre Ovarialcarcinome, die in den Jahren 1947 bis 1951 an der I. Frauenklinik der Universität München zur Beobachtung kamen. Die Fälle werden nach verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet: Einweisung in die Klinik, Verteilung auf die Stadien, Altersverteilung, Art und Dauer der Symptome, Tumoranamnese, Ovarialfunktion, Häufigkeit von Geburten und Aborten.

Von 188 Fällen liegt die histologische Bestätigung der Malignität des Tumors vor.

Als Behandlungsmethode wurde wenn möglich eine Kombination von Operation und Bestrahlung gewählt. Bei der Operation wurde häufig nur das erkrankte Ovar entfernt.

Von den 350 Fällen wurden 144 (41,1 %) vollständig bzw. weitgehend vollständig operiert, 14 (4,0 %) wurden palliativ operiert, 192 Fälle (54,9 %) waren inoperabel.

Zehn bis vierzehn Tage nach der Operation schloss sich die Nachbehandlung in Form einer Kombination von Massiv- und Coutardbestrahlung an. Nur bei sehr kachektischen Frauen wurde eine protrahiert fraktionierte Bestrahlung gewählt. Von den 350 Patientinnen wurden insgesamt 327

(93,4 %) bestrahlt und zwar 4 (1,1 %) mit Radiumstrahlen, 256 (73,2 %) mit Röntgenstrahlen und 67 (19,1 %) mit Radium- und Röntgenstrahlen.

Geheilt wurden insgesamt 86 Fälle, von 53 Fällen liegt die Histologie vor. Die absolute Heilungsziffer ist bei 350 beobachteten und 53 histologisch gesicherten geheilten Fällen 15,1.

Relative Heilungsziffern werden für folgende Gruppen angegeben: Histologisch gesicherte Fälle, Fälle in den einzelnen Stadien und in den verschiedenen Lebensabschnitten, geschlechtsreife und menopausische Frauen, vollständig operierte, palliativ operierte und inoperable Fälle, bestrahlte Fälle.

Eine Aufstellung bringt die Verteilung der Sterblichkeit in den einzelnen Lebensabschnitten. Abschliessend wird je eine 5-Jahre-Überlebenskurve für die Adenocarcinome, die verkrebten Ovarialkystome und die Gesamtfälle gebracht.

Herrn Professor Dr. J. Ries sei hiermit für die freundliche Überlassung des Themas herzlich Dank gesagt, desgleichen Herrn Dr. W. Jans für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Literaturverzeichnis

1. Crainz, F. und Schmiemann, R.
Die Bewertung der Behandlungsergebnisse bei den bösartigen Eierstockgeschwülsten.
Zbl. f. Gyn. 64, II 784 (1940)
2. Campbell, J. V. und Singmann, D.
West. J. Surg. 55, 263 (1947)
3. Schömig
Die bösartigen Ovarialtumoren aus der Univ. Frauenklinik Würzburg in den Jahren 1923 - 1943.
Strahlenth. 80, 107 (1949)
4. Munnell, E. W. und Taylor, H. C.
Ovarian Carcinoma.
A review of 200 primary and 51 secondary cases.
Am. J. Obst. and Gynec. 58, b 943 (1949)
5. Allan, M. S. und Hertig, A. T.
Carcinoma of the ovary.
Am. J. Obst. and Gynec. 58, 640 (1949)
6. Diddle, A. W.
Endresults in surgical treatment of ovarian cancer.
Am. J. Obst. and Gynec. 58, 790 (1949)

25. Hollenbeck, J. R. Ovarian cancer. Prophylactic
oophorectomy.
Am. Surg. 21, 442 (1955)
26. Randall, C. L. Ovarian carcinoma. Risk of preserving
of the ovary.
Am. J. Obst. and Gynec. 3, 491 (1954)
27. Grünberger, V. Palliative Operationen bei primären
Carcinomen des Ovars.
Wien. Klin. Wschr. 62, 327 (1950)
28. Emge, L. A. Cancer of the ovary.
Comments of the effect of aging upon
incidence and survival.
Gyn. et d'Obstetr. Genève 384 (1954)
29. Leb, A. Die Kombination der präoperativen
Strahlenbehandlung mit der chirurgi-
schen Therapie der malignen Tumoren.
Krebsarzt (Wien) 10, 12 (1955)
30. Heiss, H. Die Vorbestrahlung beim Genitalcar-
cinom.
Medizin. Wschr. 110 (1955)
31. Kett H. D. und Elkins H. B. Carcinoma of the ovary
Am. J. Roentg. 66, 184 (1951)
32. Cron, R. S., Cowan, J. J., Gorthey, R. L. Kariosis, F. G.
Surgery and radioactive goldtreatment
for carcinoma of the ovary.
Am. J. Obst. and Gynec., 70, 910
(1955)
33. Ireton, R. J. und Ullery, J. C The management of ascites with radio-
active gold.
Surg., Gynec. and Obst. 103, Nr. 4,
437 (1956)

34. Cohen, J. St. und Skaroff, D.M.
Intraperitoneal radioactive gold in
ovarian cancer.
Am. J. Obst. and Gynec. 6, 68 (1955)
35. Remold, F., Siegert, A., Stamm, H.
Das radioaktive Au 198 bei der Behand-
lung von Ovarialcarcinomen.
Strahlentherapie, 94, 367 (1954)
36. Vasterling, H.W.
Die kontrasexuelle Hormontherapie
des weiblichen Genitalkarzinoms.
Ztschr. f. Geb. und Gyn. 135, 177
(1951)
37. Verhagen, A.
Unsere Ergebnisse der gegengeschlecht-
lichen Hormonbehandlung beim weib-
lichen Genital-Ca.
Zentralbl. Gyn. 76, 260 (1954)
38. Köhler, H.
Lässt sich ein inop. Ov. Ca. durch
weibliche und männliche Hormone be-
einflussen?
Zentralbl. Gyn. 74, 780 (1952)
39. Batemann, J.C. und Mitarb.
Palliation of ovarian carcinoma with
Phosphoramin Drugs.
Surg., Gynec. and Obst. 102, 347
(1956)
40. Ries, J.
Zum Stand der Therapie des Ovarial-
carcinoms
Krebsarzt im Druck (1958)

Lebenslauf

Ich wurde am 16.6.1932 als Sohn des Dip. Ing. Eduard Schönmetzler und seiner Frau Luise, geb. Vormayr, in München geboren und katholisch getauft.

Meine Schulbildung erhielt ich zunächst in Burghausen (Obb.), wo ich vom Mai bis zum Herbst 1938 die Volksschule besuchte, dann in Mückenbergl (N/L), wohin mein Vater damals versetzt wurde. Im September 1942 trat ich in die Oberschule für Jungen in Lauchhammer (N/L) ein. Im Februar 1945, ich war damals in der 3. Klasse, flohen wir kurz vor dem Einmarsch der Russen nach Österreich zu den Eltern meiner Mutter. Als wir im Dezember 1945 aus Österreich ausgewiesen wurden, trat ich in die 4. Klasse des Gymnasiums Burghausen (Obb.) (Oberschule im Abbau) ein. Im Juni 1950 unterzog ich mich dort mit Erfolg der Reifeprüfung.

Seit dem Wintersemester 1950 / 51 studiere ich an der Universität München Medizin. Am 23.10.1953 legte ich das Physikum ab und am 14.12.1956 das Staatsexamen.

Zur Zeit leiste ich den ersten Teil meiner Medizinalassistentenzeit an der Privatklinik für Innere Medizin Dr. Nägelsbach in Starnberg ab. Ich habe mich um ein Internship an einem amerikanischen Krankenhaus beworben und werde ab Februar 1958 den Rest meiner Medizinalassistentenzeit in Amerika ableisten.

Ich beabsichtige mich der Fachrichtung für Anästhesie zuzuwenden.

